

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(11) DE 33 29 628 A 1

(51) Int. Cl. 3:
C 07 C 103/71
C 07 C 103/50
A 61 K 31/13
A 61 K 31/205
A 61 K 31/19

(21) Aktenzeichen: P 33 29 628.6
(22) Anmeldetag: 17. 8. 83
(43) Offenlegungstag: 22. 3. 84

(30) Unionspriorität: (32) (33) (31)
20.08.82 LU 84343

(71) Anmelder:
MIDIT Société Fiduciaire, Vaduz, LI

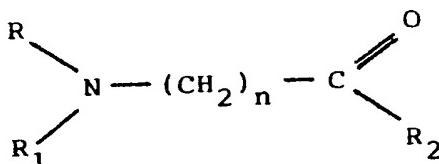
(74) Vertreter:
Kohler, R., Dipl.-Phys.; Schwindling, H., Dipl.-Phys.;
Rüdel, D., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Witte, A.,
Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 7000 Stuttgart

(72) Erfinder:
Cordi, Alexis, Villers-la-Ville, BE; Gillet, Claude,
Blanmont, BE; Roba, Joseph, Dion-Valmont, BE;
Niebes, Paul, Grez-Doiceau, BE; Janssens de
Varebeke, Philippe, Bossut-Gottechain, BE;
Lambelin, Georges, Forest, BE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Derivate der ω -Aminosäuren, deren Herstellung und Verwendung sowie diese Derivate enthaltende Zubereitungen

Als Pharmazeutika geeignet sind die Derivate der ω -Aminosäure der allgemeinen Formel (I)

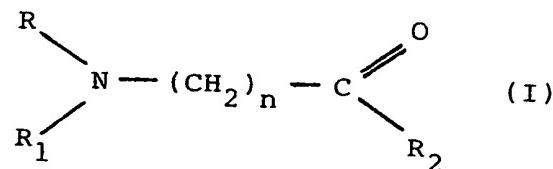


in der R einen linearen oder verzweigten und ggf. substituierten Alkylrest oder einen linearen oder verzweigten und ggf. substituierten Acylrest, R₁ Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten und ggf. substituierten Acylrest und R₂ eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe R₃O, in der R₃ ein linearer oder verzweigter Alkylrest ist, oder eine Aminogruppe bedeutet, während n den Wert 3, 4 oder 5 besitzt, sowie deren racemischen oder nicht racemischen Gemische, deren optisch reinen Isomere und deren Salze mit pharmazeutisch brauchbaren Säuren, Basen und Metallen.

DE 33 29 628 A 1

Patentansprüche

1

Derivat der ω -Aminosäuren der allgemeinen Formel (I)

sowie ihre racemischen oder nicht racemischen Gemische
 ihre optisch reinen Isomere und die Salze dieser mit
 pharmazeutisch brauchbaren Säuren, Basen und Metallen
 gebildeten Verbindungen, wobei in dieser Formel (I)

R

- einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen bedeutet,
- einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenyl- oder Phenoxyring substituiert ist, welche ggf. durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkylreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkoxyreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, oder durch ein oder zwei Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein können,

./.

- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenylring substituiert ist, welcher ggf. durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkylreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atome, durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkoxyreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, oder durch ein oder zwei Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist;

R_1

- Wasserstoff bedeutet,
- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen,
- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenylring substituiert ist, welcher ggf. durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkylreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkoxyreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, oder durch ein oder zwei Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist.

R_2

- eine Hydroxylgruppe bedeutet,
- eine Alkoxygruppe R_3O^- bedeutet, in der R_3 ein linearer oder verzweigter Alkylrest mit 1, 2 oder 3 C-Atomen ist,
- eine Amingruppe bedeutet, während

./.

n den Wert 3, 4 oder 5 besitzt.

2. Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (I)

R

- einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen bedeutet,
- einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenyl- oder Phenoxyring substituiert ist, welche ggf. durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkylreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkoxyreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder durch ein oder zwei Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein können,
- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenylring substituiert ist, welcher ggf. durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkylreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkoxyreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder durch ein oder zwei Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist;

R₁

- Wasserstoff bedeutet,
- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen bedeutet,

./. .

- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenylring substituiert ist, welcher ggf. durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkylreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkoxyreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder durch ein oder zwei Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist;

R_2

- eine Hydroxylgruppe bedeutet,
- eine Alkoxygruppe R_3O^- bedeutet, in der R_3 ein linearer oder verzweigter Alkylrest mit 1, 2 oder 3 C-Atomen ist,
- eine Amingruppe bedeutet, während n den Wert 3, 4 oder 5 besitzt, wobei
 - R_2 keinen Hydroxylrest darstellt, wenn R einen Dodecylrest und R_1 Wasserstoff bedeuten,
 - R keinen n-Butyl- oder n-Octylrest darstellt, wenn n den Wert 4 hat und wenn R_2 eine Hydroxylgruppe und R_1 Wasserstoff bedeuten,
 - R keinen Äthyl- oder n-Butylrest darstellt, wenn n den Wert 4 hat und wenn R_2 eine Äthoxygruppe und R_1 Wasserstoff bedeuten,
 - n nicht den Wert 3 hat, wenn R einen n-Butylrest, R_1 Wasserstoff und R_2 einen Methoxy- oder Hydroxylrest bedeuten,

./. .

- n nicht den Wert 5 hat, wenn R einen Isopropylrest,
R₁ Wasserstoff und R₂ einen Hydroxylrest bedeuten.
3. Derivat nach einem beliebigen der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (I) R einen Alkylrest mit 2 bis 10 C-Atomen bedeutet.
 4. Derivat nach einem beliebigen der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (I) R einen Alkylrest mit 2 bis 5 C-Atomen bedeutet.
 5. Derivat nach einem beliebigen der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (I) R einen Alkylrest mit 6 bis 12 C-Atomen bedeutet.
 6. Derivat nach einem beliebigen der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (I) R einen Alkylrest mit 5 bis 7 C-Atomen bedeutet.
 7. Derivat nach einem beliebigen der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (I) R einen Alkylrest mit 2 bis 4 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenyl- oder Phenoxyring substituiert ist, welche ihrerseits durch einen Methyl- oder Methoxyrest oder durch ein Chloratom substituiert sein können.
 8. Derivat nach einem beliebigen der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (I) R einen Acylrest mit 2 bis 4 C-Atomen bedeutet, der durch einen

./. .

Phenylrest substituiert ist, welcher seinerseits durch einen oder zwei Methyl- oder Methoxyreste oder durch ein oder zwei Chlor- oder Bromatome substituiert ist.

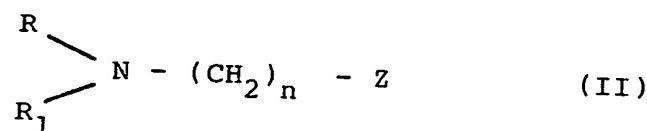
9. Derivat nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (I) R_1 einen Acylrest mit 2 bis 5 C-Atomen bedeutet.
10. Derivat nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (I) R_1 einen Acylrest mit 6 bis 11 C-Atomen bedeutet.
11. Derivat nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (I) R_1 einen Acylrest mit 2 bis 4 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenylrest substituiert ist, welcher seinerseits durch einen oder zwei Methyl- oder Methoxyreste oder durch ein oder zwei Chlor- oder Bromatome substituiert ist.
12. Derivat nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel (I) R_1 Wasserstoff und R_2 einen Aminorest bedeuten.

./.

13. Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es aus der von den nachstehend aufgeführten Verbindungen gebildeten Gruppe ausgewählt ist:

4-n-Pentylaminobutanamid
 5-n-Pentylaminopentanamid
 6-n-Pentylaminohexanamid
 4-n-Pentylaminobutanoesäure
 5-(p-Tolylacetylarnino)pentanamid
 6-n-Decylaminohexanamid
 6-[(2-p-Chlorophenoxyäthyl)arnino]Hexanamid
 4-[(N-n-Hexyl-N-4-Chlorophenylacethyl)arnino]Butanamid

14. Aminderivat, insbesondere zur Herstellung der Derivate nach einem beliebigen der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es der Formel (II)



gehört, in welcher

R, R₁ und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z

eine Amidfunktion,

eine Carboxylsäurefunktion,

eine Nitrilfunktion,

./. .

eine Esterfunktion (COOR' , in der R' sowohl R_3 , wie oben angegeben, als auch einen Alkyl- oder Phenylrest bedeutet, der in der Weise substituiert ist, daß er den Ester gegenüber dem Angriff durch einen Nukleophilen aktiviert),

eine Amidinfunktion ($-\text{C} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NH}_2$),

eine Säurehalogenidfunktion ($-\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \diagdown \text{X} \end{array}$, in der X ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet),
eine Anhydridfunktion,

eine Imidatfunktion ($-\text{C} \begin{array}{c} \text{OR}_3 \\ \diagup \\ \diagdown \text{NH} \end{array}$) oder

eine N-Carbonylimidazolgruppe ist, wobei

z auch

eine Carboxylsäure-Zwischengruppe, wie z.B. die Trihalomethylgruppe ($-\text{CX}_3$, in der X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet),

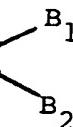
eine Oxazolingrouppe,

eine Hydroxymethylengruppe ($-\text{CH}_2\text{OH}$),

eine Formylgruppe ($-\text{CHO}$), die in einer geschützten Form wie ein zyklisches oder nichtzyklisches Dithioacetal vorhanden oder nicht vorhanden sein kann,

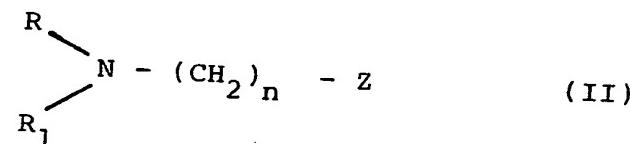
./. .

eine α -, β -Dihydroxyalkyl- oder Alkenylgruppe
 $(-\text{CHOH-CHOH-R}_4$ oder $-\text{CH=CH-R}_4$, in denen R_4 einen
linearen Alkylrest mit 1 bis 20 C-Atomen bedeutet),
eine Acetylgruppe ($-\text{CO-CH}_3$),
eine 1-Hydroxyäthylgruppe ($-\text{CHOH-CH}_3$),
eine Acetonylgruppe ($-\text{CH}_2\text{-CO-CH}_3$),
eine 2-Hydroxypropyl-1-Gruppe ($\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_3$), oder
ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod, oder
die Gruppe $-\text{CH}_2\text{-Z}$ darstellen kann, wobei diese

die Gruppe $-\text{CH}$  bedeutet, in der B_1 und B_2

gleich oder verschieden sein können und eine
Funktion darstellen, die aus der folgenden Reihe von
Funktionen ausgewählt wurde: Nitril-, Carboxyl-,
Carbamoyl- (franz.: fonction carbamoyle) oder
Alkoxykarbonylfunktion ($-\text{COOR}_3$, worin R_3 die oben
angegebenen Werte hat).

15. Verfahren zur Synthese von Derivaten nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß es darin besteht, ein Derivat nach Formel (II)



./.

in eine der Formel (I) entsprechende Verbindung umzuwandeln, in welcher R, R₁ und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und

Z

eine Gruppe darstellt, die durch Einwirkung eines geeigneten Reagens in eine Amid-, Carboxyl- oder Alkoxykarbonylfunktion (-COOR₃) umgewandelt werden kann; Beispiele dieser Funktionen sind unter anderen

die Amidfunktion,

die Carboxylsäurefunktion,

die Nitrilfunktion,

die Esterfunktion (-COOR'), in der R' sowohl R₃, wie oben angegeben, als auch einen Alkyl- oder Phenylrest bedeutet, der in der Weise substituiert ist, daß er den Ester gegenüber dem Angriff durch einen Nukleophilen aktiviert),

die Amidinfunktion (-C $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \diagup \\ \diagdown \end{array}$ NH₂),

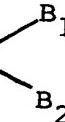
die Säurehalogenidfunktion (-C $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \diagdown \end{array}$ X), in der X ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet),

die Anhydridfunktion,

die Imidatfunktion (-C $\begin{array}{c} \text{OR}_3 \\ \diagup \\ \diagdown \end{array}$) oder

./.

die N-Carbonylimidazolgruppe, wobei
z auch
eine Carboxylsäure-Zwischengruppe, wie z.B. die
Trihalomethylgruppe ($-CX_3$, in der X ein Chlor-,
Brom- oder Jodatom bedeutet),
eine Oxyzolingruppe,
eine Hydroxymethylengruppe ($-CH_2OH$),
eine Formylgruppe ($-CHO$), die in einer geschützten Form
wie ein zyklisches oder nichtzyklisches Dithioacetal
vorhanden oder nicht vorhanden sein kann,
eine α -, β -Dihydroxyalkyl- oder Alkenylgruppe
($-CHOH-CHOH-R_4$ oder $-CH=CH-R_4$, in denen R_4 einen
linearen Alkylrest mit 1 bis 20 C-Atomen bedeutet),
eine Acetylgruppe ($-CO-CH_3$),
eine 1-Hydroxyäthylgruppe ($-CHOH-CH_3$),
eine Acetonylgruppe ($-CH_2-CO-CH_3$),
eine 2-Hydroxypropyl-1-Gruppe ($CH_2-CHOH-CH_3$), oder
ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod, oder
die Gruppe $-CH_2-Z$ darstellen kann, wobei diese

die Gruppe $-CH$  bedeutet, in der B_1 und B_2

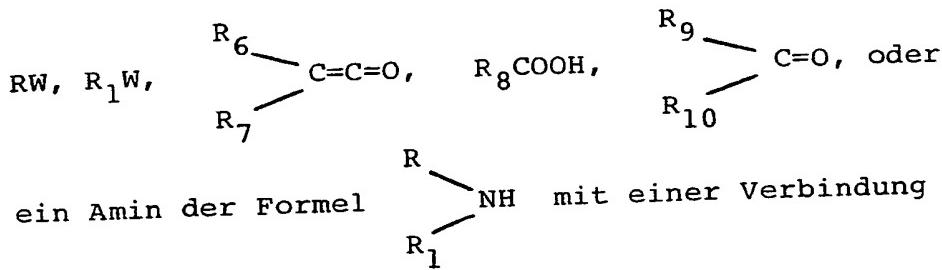
gleich oder verschieden sein können und eine
Funktion darstellen, die aus der folgenden Reihe

./.

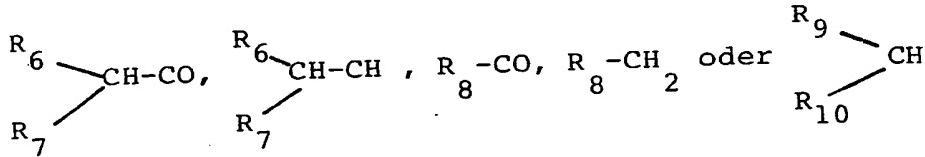
von Funktionen ausgewählt wurde: Nitril-, Carboxyl-, Carbamoyl- (franz.: fonction carbamoyle) oder Alkoxy carbonylfunktion ($-COOR_3$, worin R_3 die oben angegebenen Werte hat).

16. Verfahren zur Synthese von Derivaten nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man

ein Amin der Formel $RNH-(CH_2)_n-Z$ oder $R_1NH-(CH_2)_n-Z$ zum Zweck der Kondensation mit einem Alkylierungs- oder Acylationsreagens wie

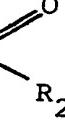


$W-(CH_2)_n-Z$ oder $OHC-(CH_2)_{n-1}-Z$ reagieren läßt, und zwar ggf. mit nachfolgender Reduktion der als Zwischenprodukt erhaltenen Amid-, Imin- oder Iminiumfunktion; in diesen Formeln haben R , R_1 und n die oben angegebenen Bedeutungen, wobei die nach der Kondensation mit ggf. nachfolgender Reduktion erhaltenen Gruppen

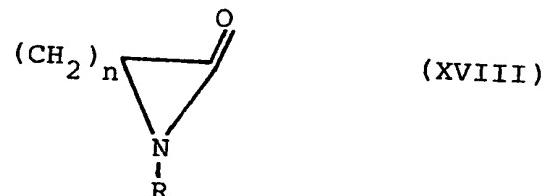


./.

die Gruppe R oder R₁ darstellen und W den Wert eines Chlor-, Brom- oder Jodatoms, eine O-Tosyl-, O-Mesyl- (tosyle/mésyle), Sulfat-, Acyloxy- oder Hydroxylgruppe besitzt und z

für die Gruppe C  steht, in der R₂ die oben angegebenen Werte hat.

17. Verfahren zur Synthese von Derivaten nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß ein Laktam der Formel (XVIII)



in welcher R und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Einwirkung einer anorganischen Säure oder unter Einwirkung von Ammoniak, eines Amidids, eines Alkoholats oder einer Erdalkalimetallsäure in ein Derivat der Formel (I) umgesetzt wird.

18. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eines der Derivate nach Formel (I) oder eines von deren Salzen in Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen oder ggf. weiteren therapeutischen Wirkstoffen enthält.

./. .

19. Zusammensetzung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Dragees, Tabletten, Geleekapseln, ummantelte Tabletten, Granulat, Kapseln, Lösungen, Sirups, Emulsionen, Suspensionen oder Gels vorliegt, welche die in der galenischen Pharmazie gebräuchlichen Zusätze oder Trägerstoffe enthalten.
20. Zusammensetzung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eines der Derivate nach Formel (I) in Lösung, insbesondere in steriles Wasser oder in einem Öl wie Erdnußöl oder Ethyloleat, enthält.
21. Verfahren zur Verwendung der Derivate nach Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß diese in Dosen zwischen 50 mg und 4000 mg oral und zwischen 5 mg und 400 mg parenteral verabreicht werden.
22. Verfahren zur Verwendung der Derivate nach Formel (I), zur Behandlung der verschiedenen Formen der Epilepsie, zur Behandlung von nervösen Muskelspasmen, zur Behandlung von Dyskinesien wie die Parkinsonsche Krankheit, zur Behandlung von psychischen Störungen wie Depressionen, Schlaf- und Gedächtnisstörungen, zur Behandlung bestimmter kardiovaskulärer Erkrankungen wie Hyper- und Hypotonie sowie als Analgetika und Anthelmintika.

Anmelder:

MIDIT
Société Fiduciaire enregistrée
Vaduz
Liechtenstein

Stuttgart, den 16.8.1983
P 4402 Di

Vertreter:

Kohler - Schwindling - Späth
Patentanwälte
Hohentwielstraße 41

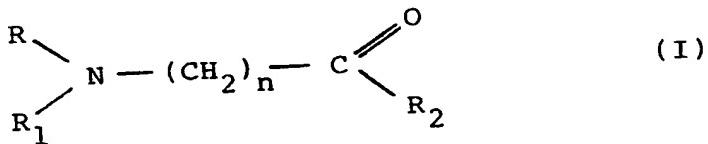
7000 Stuttgart 1

Derivate der ω -Aminosäuren,
deren Herstellung und Verwendung
sowie diese Derivate enthaltende Zubereitungen

~~- 2 - 16.~~

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Derivate der ω -Aminosäuren sowie die Salze dieser Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie auch pharmazeutische Zubereitungen, welche mindestens eines dieser Derivate enthalten, und Verfahren zu deren Anwendung.

Die vorliegende Erfindung umfaßt die Derivate der ω -Aminosäuren, die folgender allgemeinen Formel (I)



gehören, sowie die Salze dieser mit pharmazeutisch brauchbaren Säuren, Basen und Metallen gebildeten Verbindungen.

In der allgemeinen Formel (I) bedeuten

R

- einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen,
- einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 2, 3 oder

./. .

4 C-Atomen, der durch einen Phenyl- oder Phenoxyring substituiert ist, welche gegebenenfalls durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkylreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkoxyreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder durch ein oder zwei Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,

- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, der durch einen Phenylring substituiert ist, welcher gegebenenfalls durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkylreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkoxyreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder durch ein oder zwei Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist;

R_1

- Wasserstoff,
- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen,
- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, der durch einen Phenylring substituiert ist, welcher gegebenenfalls durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkylreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkoxyreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder durch ein oder zwei Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist;

R_2

- eine Hydroxylgruppe,
- eine Alkoxygruppe R_3O^- , in der R_3 ein linearer oder verzweigter Alkylrest mit 1, 2 oder 3 C-Atomen ist,
- eine Aminogruppe (NH_2), während n den Wert 3, 4 oder 5 besitzt.

./. .

~~- 4- 18.~~

Gemäß einer bevorzugten Form der Erfindung hat diese Verbindungen nach Formel (I) zum Gegenstand, in welcher

R

- einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen bedeutet,
- einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenyl- oder Phenoxyring substituiert ist, welche gegebenenfalls durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkylreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkoxyreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder durch ein oder zwei Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,
- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenylring substituiert ist, welcher gegebenenfalls durch einen oder zwei lineare Alkylreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkoxyreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder durch ein oder zwei Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist;

R₁

- Wasserstoff bedeutet,
- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen bedeutet,
- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenylring substituiert ist, welcher gegebenenfalls durch einen oder zwei lineare oder verzweigte Alkylreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, durch einen oder zwei lineare oder verzweigte

./.

Alkoxyreste mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder durch ein oder zwei Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist;

R_2

- eine Hydroxylgruppe bedeutet,
- eine Alkoxygruppe R_3O^- bedeutet, in der R_3 ein linearer oder verzweigter Alkylrest mit 1, 2 oder 3 C-Atomen ist,
- eine Amingruppe ($-NH_2$) bedeutet, während

n den Wert 3, 4 oder 5 besitzt, wobei

- R_2 keinen Hydroxylrest darstellt, wenn R einen Dodecylrest und R_1 Wasserstoff bedeuten,
- R keinen n-Butyl- oder n-Octylrest darstellt, wenn n den Wert 4 hat und wenn R_2 eine Hydroxylgruppe und R_1 Wasserstoff bedeuten,
- R keinen Äthyl- oder n-Butylrest darstellt, wenn n den Wert 4 hat und wenn R_2 eine Äthoxygruppe und R_1 Wasserstoff bedeuten,
- n nicht den Wert 3 hat, wenn R einen n-Butylrest, R_1 Wasserstoff und R_2 einen Methoxy- oder Hydroxylrest bedeuten,
- n nicht den Wert 5 hat, wenn R einen Isopropylrest, R_1 Wasserstoff und R_2 einen Hydroxylrest bedeuten.

./.
BNSDOCID: <DE_____3329628A1_L>

~~- 6 - 20.~~

Gemäß einer anderen bevorzugten Form der Erfindung hat diese Verbindungen nach Formel (I) zum Gegenstand, in welcher

R

- einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 2 bis 10 C-Atomen bedeutet,
- einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 2 bis 4 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenyl- oder Phenoxyring substituiert ist, welche gegebenenfalls durch einen Methyl- oder Methoxyrest oder durch ein Chloratom substituiert sind;

R₁

- Wasserstoff bedeutet,
- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2 bis 11 C-Atomen bedeutet,
- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2 bis 6 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenylring substituiert ist, welcher gegebenenfalls durch einen Methyl- oder Methoxyrest oder durch ein Chloratom substituiert ist;

R₂

- eine Hydroxylgruppe bedeutet,
- eine Alkoxygruppe R₃O bedeutet, in der R₃ ein linearer oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen ist,
- eine Amingruppe bedeutet, während

n den Wert 3, 4 und 5 besitzt, wobei
 - R keinen n-Butyl- oder n-Octylrest darstellt, wenn n den

./.

~~- 21.~~

Wert 4 hat und wenn R_2 eine Hydroxylgruppe und R_1 Wasserstoff bedeuten,

- R keinen Äthyl- oder n-Butylrest darstellt, wenn n den Wert 4 hat und wenn R_2 eine Äthoxygruppe und R_1 Wasserstoff bedeuten,
- n nicht den Wert 3 hat, wenn R einen n-Butylrest, R_1 Wasserstoff und R_2 einen Methoxy- oder Hydroxylrest bedeuten,
- n nicht den Wert 5 hat, wenn R einen Isopropylrest, R_1 Wasserstoff und R_2 einen Hydrooxyzylrest bedeuten.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Form der Erfindung hat diese Verbindungen nach Formel (I) zum Gegenstand, in welcher

R

- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2 bis 6 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenylring substituiert ist, welcher gegebenenfalls durch einen Methyl- oder Methoxyrest oder durch ein Chloratom substituiert ist;

 R_1

- Wasserstoff bedeutet;

 R_2

- eine Hydroxylgruppe bedeutet,
- eine Alkoxygruppe R_3O bedeutet, in der R_3 ein linearer oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen ist,
- eine Aminogruppe bedeutet, während

n den Wert 3, 4 und 5 besitzt.

./.

- 8/-22.

Eine bevorzugte Klasse von Produkten der Formel (I) ist die-
jenige, in welcher

R

eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 10
C-Atomen bedeutet,

R_1

Wasserstoff bedeutet,

R_2

- eine Hydroxylgruppe bedeutet,

- eine Alkoxygruppe R_3O bedeutet, in der R_3 ein linearer oder
verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen ist,

- eine Amingruppe bedeutet, während

n den Wert 3, 4 und 5 besitzt, wobei

- R keinen n-Butyl- oder n-Octylrest darstellt, wenn n den
Wert 4 hat und wenn R_2 eine Hydroxylgruppe und R_1 Wasser-
stoff bedeuten,

- R keinen Äthyl- oder n-Butylrest darstellt, wenn n den
Wert 4 hat und wenn R_2 eine Äthoxygruppe und R_1 Wasserstoff
bedeuten,

- n nicht den Wert 3 hat, wenn R einen n-Butylrest, R_1 Wasser-
stoff und R_2 einen Methoxy- oder Hydroxylrest bedeuten,

- n nicht den Wert 5 hat, wenn R einen Isopropylrest, R_1 Was-
serstoff und R_2 einen Hydroxylrest bedeuten.

./. .

Eine weitere bevorzugte Klasse von Produkten der Formel (I) ist diejenige, in welcher

R

- eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 10 C-Atomen bedeutet,
- eine lineare oder verzweigte Acylgruppe mit 2 bis 6 C-Atomen bedeutet, die durch einen Phenylring substituiert ist;

R_1

Wasserstoff bedeutet,

R_2

- eine Hydroxylgruppe bedeutet,
- eine Alkoxygruppe R_3O bedeutet, in der R_3 ein linearer oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen ist, während

n den Wert 3 besitzt, wobei

- R_2 keinen Methoxy- oder Hydroxylrest darstellt, wenn R einen n-Butylrest bedeutet.

Eine letzte bevorzugte Klasse von Produkten der Formel (I) ist diejenige, in welcher

R

- einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 2 bis 10 C-Atomen bedeutet,
- einen linearen oder verzweigten Acylrest mit 2 bis 6 C-Atomen bedeutet, der durch einen Phenylring substituiert

./. .

~~- 10 - 24.~~

ist;

 R_1

Wasserstoff bedeutet;

 R_2 eine Aminogruppe ($-\text{NH}_2$) bedeutet, und

n den Wert 3 besitzt.

Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen sind:

4-n-Pentylaminobutanamid

5-n-Pentylaminopentanamid

6-n-Pentylaminohexanamid

4-n-Pentylaminobutanoesäure

5-(p-Tolylacetylarnino)pentanamid

6-n-Decylaminohexanamid

6-[(2-p-Chlorophenoxyäthyl)arnino]Hexanamid

6-[(N-n-Hexyl-N-4-Chlorophenylacethyl)arnino]Butanamid

4-[(N-n-Hexyl-N-4-Chlorophenylacethyl)arnino]Butanamid

Wenn die Derivate nach Formel (I) sich in Form von Säure-Additionssalzen präsentieren, kann man sie nach üblichen Verfahren in ihre freie Base oder in Additions-Salze mit anderen Säuren umsetzen.

Die am häufigsten benutzten Salze sind die Additionssalze nichttoxischer und pharmazeutisch brauchbarer Säuren, die mit geeigneten anorganischen Säuren gebildet werden, beispielsweise mit Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Säuren, wie die aliphatischen

./.

schen, cycloaliphatischen, die aromatischen aliphatischen oder heterozyklischen Säuren oder die Carboxyl- oder Sulfonsäuren, beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Succinsäure, Glycolsäure, Gluconsäure, Milchsäure, Malinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Glucoronsäure, Maleinsäure, Fumarinsäure, Pyruvinsäure, Aspartinsäure, Glutaminsäure, Benzoësäure, Anthranilinsäure, Hydroxybenzoësäure, Salicylsäure, Phenylessigsäure, Mandelsäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Pantothensäure, Toluolsulfonsäure, Sulfanilinsäure, Cyclohexylaminsulfonsäure, Stearinäure, Alginsäure, β -Hydroxybuttersäure, Oxalsäure, Malonsäure, Galactarinsäure und Galacturonsäure.

Wenn R_2 eine Hydroxylgruppe bedeutet, können die erfindungsgemäßen Derivate entweder als Zwitterionen oder als Metallsalze oder als Additionssalze mit nichttoxischen und pharmazeutisch brauchbaren Basen vorkommen.

Wenn erfindungsgemäße Derivate, in welchen R_2 eine Hydroxylgruppe bedeutet, als Salze gebildet werden, kann man sie in Säuren oder in andere Salze nach klassischen Verfahren umsetzen.

Diese Salze können aus Metallen wie beispielsweise Natrium, Kalium, Lithium, Kalzium, Magnesium, Aluminium, Eisen abgeleitet oder Salze aus Addition mit Basen sein, wie beispielsweise Ammoniak, oder mit Aminen wie beispielsweise Äthylamin, Isopropylamin, Äthanolamin, Diäthylamin, Diäthanolamin, Triäthylamin, oder mit natürlichen oder nicht natürlichen basischen Aminsäuren wie beispielsweise Lysin, Arginin, Ornithin.

Die Verbindungen nach der Formel (1) können ein oder mehrere

./.
|

- 12-26 -

asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen und in Form von optischen oder racemischen Isomeren oder Diastereomeren auftreten; alle diese Formen sind Bestandteil der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Derivate können demzufolge sowohl als Gemische, die mehrere Diastereomeren gleich welcher Proportionen enthalten, als auch als Enantionerenpaare gleicher Proportionen (racemische Gemische), als auch als optisch reine Verbindungen verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Produkte können für die Behandlung neurologischer, psychischer und kardiovaskulärer Erkrankungen wie beispielsweise Epilepsie, Depressionen, Dyskinesien wie die Parkinsonsche Krankheit, nernöve Muskelpasmen, Hypertonie, Hypotonie, Schlaf- und Gedächtnissstörungen sowie als Anthelmintika und Analgetika verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung beansprucht gleichermaßen pharmazeutische Zubereitungen, die als wirksamen Bestandteil mindestens eine Verbindung nach der allgemeinen Formel (I) oder eines von deren Salzen mit einem in der galenischen Pharmazie verwendeten Zusatz und/oder Trägerstoff enthalten.

Diese Zubereitungen werden für eine orale, rektale oder parenterale Verabreichung dargeboten. Sie können fest oder flüssig sein oder als Gel vorliegen, und je nach der Verabreichungsweise als Pulver, Tabletten, Dragees, ummantelte Tabletten, Kapseln, Granulat, Sirups, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Zäpfchen oder Gels dargereicht werden. Diese Zubereitungen können auch einen anderen therapeutischen Wirkstoff enthalten, dessen Wirkung derjenigen der erfindungsgemäßen Produkte ähnlich oder von ihr verschieden ist.

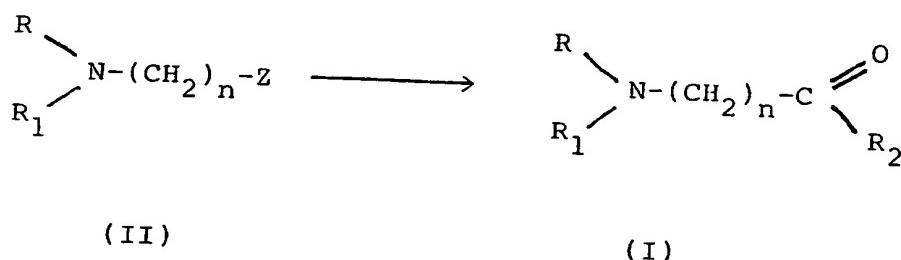
./.
--

~~- 13-27.~~

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden nach Verfahren hergestellt, die Teil der vorliegenden Erfindung sind und nachstehend definiert werden. Wenn bei diesen Verfahren neue Verbindungen als Zwischenprodukte erzeugt werden, sind diese ebenso wie die Verfahren, die zu ihrer Herstellung dienen, gleichfalls Teil der vorliegenden Erfindung.

Verfahren A

Nach dieser Verfahrensart wird das Produkt (II) in ein Derivat der Formel (I) umgesetzt:



R, R₁, R₂ und n haben die oben angegebenen Bedeutungen, und Z steht für eine Gruppe, die durch die Wirkung eines geeigneten Reagens in eine Amid-, Carboxylsäure- oder Esterfunktion umgesetzt werden kann. Beispiele dieser Funktionen sind unter anderen die Amidfunktion, die Carboxylsäurefunktion, die Nitrilfunktion, die Esterfunktion (-COOR'), in welcher R' sowohl für R₃, wie oben angegeben, als auch für einen Alkyl- oder Phenylrest steht, der in der Weise substituiert ist, daß er den Ester gegenüber dem Angriff durch einen Nukleophilen aktiviert),

die Amidinfunktion (-C(=NH)₂), die Säurehalogenidfunktion

./.

~~- 14 - 28.~~

$(-\text{C} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{array} \text{X})$, in welcher X ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet), die Anhydridfunktion, die Imidatfunktion

$(-\text{C} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{OR}_3 \\ \diagdown \end{array} \text{NH})$, oder die N-Carbonylimidazolgruppe.

z kann auch eine Carboxylsäure-Zwischengruppe wie beispielsweise die Trihalomethylgruppe $(-\text{CX}_3$, in der X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet), eine Oxazolingruppe, eine Hydroxymethylengruppe $(-\text{CH}_2\text{OH})$, eine Formylgruppe $(-\text{CHO})$, die in einer geschützten Form, wie z.B. ein zyklisches oder nicht zyklisches Dithioacetal, vorhanden oder nicht vorhanden sein kann, eine α -, β -Dihydroxyalkyl- oder Alkenylgruppe $(-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{R}_4$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_4$, in denen R_4 einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 20 C-Atomen bedeutet), eine Acetylgruppe $(-\text{CO}-\text{CH}_3)$, eine 1-Hydroxyäthylgruppe $(-\text{CHOH}-\text{CH}_3)$, eine Acetonylgruppe $(-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3)$, eine 2-Hydroxypropyl-1-Gruppe $(-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3)$ oder ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod darstellen.

Die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{Z}$ kann auch die Gruppe $-\text{CH} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{B}_1 \\ \diagdown \end{array} \text{B}_2$ bedeuten,

in der B_1 und B_2 gleich oder verschieden sein können und eine der folgenden Funktionen darstellen: eine Nitril-, Carboxyl-, Carbamoyl- (franz.: carbamoyle) oder Alkoxyacarbonylfunktion $(-\text{COR}_3$, worin R_3 die oben angegebenen Werte hat).

Die Überführung des Produktes (II) in das Produkt (I) und damit die Umsetzung der Gruppe Z oder $-\text{CH}_2-\text{Z}$ in eine Gruppe $(-\text{COR}_2)$ kann durch klassische Reaktionen erfolgen, die in

./.

der Chemie ausführlich dokumentiert sind, wie beispielsweise

- a) - Die Umsetzung einer Carboxylsäure in ein Amid.
Mehrere Verfahren ermöglichen diese chemische Umwandlung.
 - So kann beispielsweise die Carboxylsäure mit Ammoniak zusammengebracht werden; die Pyrolyse des so gebildeten Salzes führt ebenso zu Amid wie die Wirkung eines Dehydratationsmittels wie P_2O_5 .
 - Eine andere Verfahrensart besteht darin, die Carboxylsäure in ein Säurehalogenid und anschließend unter Ammoniakinwirkung in ein Amid zu überführen.
 - Eine weitere Verfahrensart besteht darin, eine Carboxylsäure mit Ammoniak in Gegenwart eines Kopplungsmittels der Art, wie es bei der Peptid-Synthese benutzt wird (beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-3-Dimethylaminopropylcarbodiimid, Phosphine, Phosphite, Silizium- oder Titan-tetrachlorid) in Reaktion zu bringen.
- b) - Die Umsetzung eines Nitrils in ein Amid oder eine Säure. Die Nitrile können in Amid oder Säure entweder in sauerem oder basischem Milieu hydrolysiert werden. Findet die Hydrolyse in sauerem Milieu statt, kann man konzentrierte Schwefelsäure, konzentrierte wässrige Salzsäure, wässrige Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Ameisensäure ohne Lösungsmittel, Essigsäure mit Bortrifluorid verwenden.
 - Eine andere Art, ein Nitril in ein Amid in sauerem Milieu umzusetzen, besteht darin, das betreffende Nitril mit Salzsäure in einem Alkohol wie Äthanol zu behandeln. Dabei bildet sich als Zwischenprodukt ein Iminoäther, der sich auf thermischem Wege in ein Amid umwandelt.

./.

- 16/ - 30.

- Findet die Hydrolyse in basischem Milieu statt, kann man beispielsweise Kaliumhydroxid in t-Butanol oder eine wässrige Lösung eines alkalischen oder erdalkalischen Metallhydroxids verwenden. Die Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd begünstigt die Hydrolyse. Die Art der gebildeten Gruppe (Amid- oder Carboxylgruppe) hängt im wesentlichen von den eingesetzten Reaktionsbedingungen ab.

- c) - Die Umwandlung eines Nitrils in einen Ester.
Für diese Umsetzung stellt man das Nitril einem Alkohol in sauerem Milieu entgegen. Als Lösungsmittel kann Alkohol oder ein beliebiges inertes Lösungsmittel verwendet werden.
Es bildet sich dabei als Zwischenprodukt ein Iminoäther, der durch Hydrolyse in einen Ester umgesetzt wird.
- d) - Die Umsetzung eines Esters in ein Amid.
Die Aminolyse eines Esters erfolgt klassischerweise entweder in Wasser oder in einem inerten organischen Lösungsmittel, indem man dem Ester Ammoniak gegenüberstellt.
- e) - Die Umsetzung eines Amidins in ein Amid.
Diese Reaktion erfolgt hauptsächlich durch saure Hydrolyse in wässrigem oder alkoholischem Milieu. Es kann eine anorganische Säure wie Salz- oder Schwefelsäure oder eine organische Säure wie Essigsäure verwendet werden.
- f) - Die Umsetzung eines Säurehalogenids, eines Anhydrids oder einer N-Carbonylimidazolylgruppe in eine Carboxyl- oder Alkoxykarbonylsäuregruppe ($-\text{COOR}_3$).
Diese Umsetzung verläuft leicht, wenn man dem Produkt

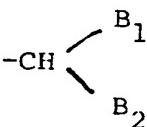
./. .

- 17 - 31.

(II) Wasser zur Bildung der Carboxylgruppe (Hydrolyse-Reaktion) oder einen R_3OH -Alkohol zur Bildung der Alkoxy-carboxylgruppe $-COOR_3$ (Alkoholyse-Reaktion) entgegen-
setzt, wobei R_3 einen linearen oder verzweigten Alkoxy-
rest mit 1 bis 3 C-Atomen bedeutet.

Diese Reaktionen verlaufen unter Wasser- oder Alkohol-
überschuß oder mit einer stoechiometrischen Menge die-
ser Reaktionspartner in Gegenwart eines inerten Lösungs-
mittels. Die Alkoholyse verläuft vorteilhaft in Gegen-
wart eines Katalysators, wie beispielsweise einer Säure
oder einer organischen oder anorganischen Base.

g) - Wenn die Z-Gruppe der Formel (II) eine Zwischengruppe
der Carboxylsäure, wie beispielsweise eine Trihalomethyl-
gruppe oder ein Oxazolin, darstellt, erfolgt die Umwand-
lung in Carboxylsäure entweder in Wasser oder in einem
inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer
Säure. Als Säure verwendet man im allgemeinen eine anor-
ganische Säure wie halogenhaltige Hydrazide, konzentrier-
te oder verdünnte Schwefelsäure, konzentrierte oder ver-
dünnte Salpetersäure, Phosphorsäure oder eine organische
Säure wie Essigsäure.

h) - Die Umsetzung der Gruppe $-CH_2-Z$, welche die Gruppe

 darstellt, in der B_1 und B_2 die vorstehend an-

gegebenen Werte haben, in eine Carboxymethylgruppe er-
folgt durch Hydrolyse in basischem oder sauerem Milieu
unter ähnlichen Bedingungen wie oben für die Hydrolyse
eines Nitrils beschrieben, woran sich die Erwärmung in
sauerem Milieu zwecks Entcarboxylierung der als Zwischen-

./.

~~- 18-2.~~

produkt erhaltenen α -Dicarbonsäure (franz.: α -diacide) anschließt.

- i) - Die Umsetzung anderer Zwischengruppen der Carboxylsäuregruppe in eine Carboxylsäure durch Oxidation.
 Diese Umsetzung betrifft insbesondere die Zwischenprodukte (II), in welchen Z eine Gruppe wie $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CHOH}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_4$ und $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{R}_4$ darstellt, in denen R_4 die oben angegebenen Werte hat. Sie wird im allgemeinen mit Hilfe zahlreicher Oxidationsmittel und nach einer Vielzahl wohlbekannter Verfahren durchgeführt.
 Die Oxidation erfolgt über mehrere Zwischenprodukte, die in einigen Fällen und je nach Art des Oxydationsmittels getrennt werden können, in Wasser oder in einem inerten organischen Lösungsmittel.
 Selbstverständlich soll die Wahl des Oxidationsmittels und der Reaktionsbedingungen entsprechend der Art der Z-Gruppe erfolgen, und zwar so, daß die anderen in dem Molekül (II) vorhandenen Gruppen intakt bleiben.
- j) - Die Umwandlung einer Säure in einen Ester und umgekehrt.
 Die Veresterung einer Säure ist eine allgemeine Reaktion, die auf vielfältige Weise stattfinden kann.
 - Nach klassischer Methode werden Säure und Alkohol in Gegenwart eines saueren Katalysators zur Reaktion gebracht. Diese Reaktion verläuft besonders günstig, wenn sie unter wasserfreien Bedingungen stattfindet und einer der Reaktionspartner mit großem Überschuß eingesetzt wird. Als Lösungsmittel kann entweder einer der Reaktionspartner oder ein inertes organisches Lösungsmittel verwendet werden.
 - Eine andere Methode besteht im sofortigen Abdestillieren

./.

des Wassers nach dessen Bildung, unter Verwendung einer geeigneten Apparatur. Die Reaktionsbedingungen sind die gleichen wie die oben beschriebenen, abgesehen davon, daß es nicht erforderlich ist, einen der Reaktionspartner mit großem Überschuß einzusetzen.

Die Hydrolyse des Esters erfolgt unter saueren oder basischen Katalysebedingungen, wobei jedoch in diesem Fall einer der Reaktionspartner - gegebenenfalls das Wasser - mit sehr großem Überschuß eingesetzt wird.

k) - Die Umsetzung der Z-Gruppe, die eine Alkoxycarbonylgruppe ($-\text{COOR}'$), eine Carboxylgruppe, deren Salz oder deren Anion bedeutet, in eine Alkoxycarbonylgruppe ($-\text{COOR}_3$).

Je nach Art von Z kann diese Umsetzung durch Veresterung - wie im vorstehenden Abschnitt beschrieben -, durch Transveresterung, durch Erwärmung des die Gruppe $-\text{COOR}'$ enthaltenden Derivats (II) in Gegenwart eines $\text{R}_3\text{-OH}$ -Alkoholüberschusses und eines saueren oder basischen Katalysators, wobei kontinuierliches Abdestillieren des gebildeten $\text{R}'\text{OH}$ -Alkohols vorteilhaft ist, oder durch Alkylation mit dem WR_3 -Reagens, in dem W eine leicht substituierbare Gruppe darstellt, wie beispielsweise ein Halogen wie Chlor, Brom oder Jod, eine O-Mesyl- (franz.: O-mésyle-) oder eine O-Tosyl- (franz.: O-tosyle) Gruppe, eine Sulfatgruppe ($-\text{O-SO}_2\text{-OR}_3$), eine Acyloxygruppe ($\text{R}_5\text{-CO-O}$) oder eine Hydroxylgruppe, erfolgen. R_3 bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen und R_5 bedeutet eine R_3 - oder eine Phenylgruppe. Die Alkylation der Carboxylgruppe, deren Salz oder deren Anion erfolgt normalerweise in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer leicht anorganischen oder noch besser einer organischen Base wie Pyridin oder Triäthylamin.

./.

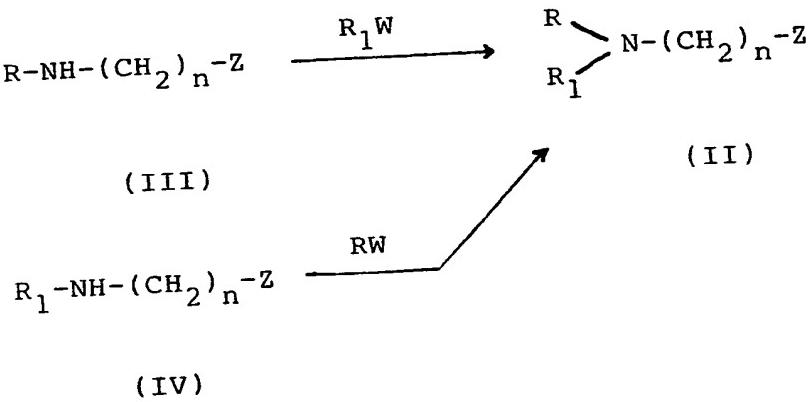
~~- 29 - 34~~

1) - Die Umsetzung von Z als einem Halogenatom in eine Carboxylsäuregruppe.

Diese Umsetzung erfolgt klassischerweise durch Umwandlung des halogenhaltigen Produktes in ein metallorganisches Derivat, dessen Behandlung mit Kohlendioxid mit nachfolgender Hydrolyse des gebildeten Zwischenproduktes die Carboxylgruppe ergibt. Als Metall kann Lithium, Magnesium, Zink oder Mangan verwendet werden.

Um Sekundärreaktionen bei dieser Umsetzung zu vermeiden, ist die in dem Molekül (II) vorhandene RR_1N -Funktionsgruppe in geeigneter Weise zu schützen. Zum besseren Verständnis des Verfahrens werden die hauptsächlichen Schritte zur Erzeugung des Derivats (II) nachstehend beschrieben:

1. Man erhält das Derivat (II) auf Kosten der Produkte (III) oder (IV) durch Alkylation oder Acylation nach folgenden Schemata:



worin R, R_1 , Z, W und n die oben angegebenen Werte besitzen; jedoch steht im Reagens R_1W die R_1 -Gruppe nicht für Wasserstoff. RW und R_1W können auch ein Keten mit folgender Formel

./.

- 24- 35.

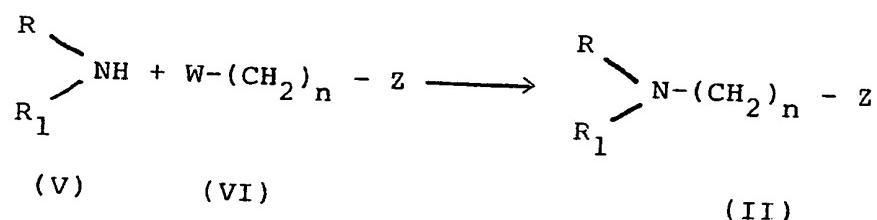
$\begin{array}{c} R_6 \\ \diagdown \\ C=C=O \\ \diagup \\ R_7 \end{array}$ darstellen, so daß die nach Acylation der

Derivate (III) oder (IV) erhaltene $\begin{array}{c} R_6 \\ \diagdown \\ CH-CO-Gruppe \\ \diagup \\ R_7 \end{array}$

gegebenenfalls einer R- oder R_1 -Gruppe entspricht. Diese Alkylations- oder Acylationsreaktion kann in einem je nach Art des Reaktionspartners ausgewählten, inerten organischen Lösungsmittel wie beispielsweise einen chlorierten Kohlenwasserstoff, einen Alkohol oder einen aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff stattfinden.

Die Reaktion erfolgt bei einer Temperatur, die zwischen 0°C und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels liegt. Die Reaktion kann vorzugsweise in Gegenwart einer organischen Base wie Triäthylamin, Pyridin oder N-Dimethylanilin, oder einer anorganischen Base wie Hydroxide, Karbonate und Bikarbonate alkalischer oder erdalkalischer Metalle, oder von fein gemahlenem Kalk verlaufen.

Eine Variante dieses Verfahrens wird nachstehend dargestellt:



worin R, R_1 , W, Z und n die oben angegebenen Werte besitzen.

Die obige Reaktion ist der zuvor beschriebenen Alkyla-

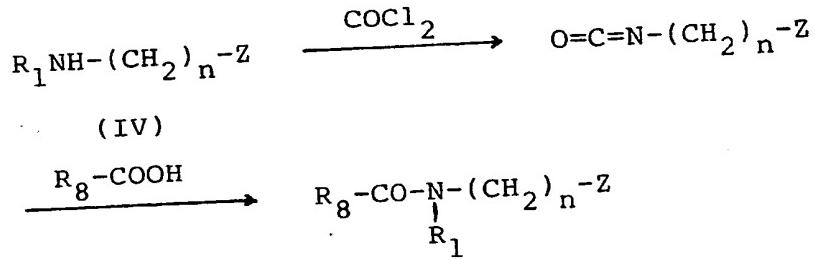
./.

~~- 22-36.~~

tionsreaktion der Derivate (III) oder (IV) ähnlich, und es versteht sich von selbst, daß die Arbeitsbedingungen für diese drei Reaktionen absolut vergleichbar sind.

Nach einer weiteren Variante des Verfahrens kann das Derivat (II) durch Acylation eines Primäramins durch eine Carboxylsäure unter Einsatz von Phosgen als Koppungsmittel synthetisch gewonnen werden. Das Phosgen kann in einer Lösung des Amins oder der Carboxylsäure zugeführt oder einem der beiden Reaktionspartner entgegengesetzt werden, wobei das so entstandene Zwischenprodukt anschließend dem zweiten Reaktionspartner entgegengesetzt wird.

Diese Variante, bei der das Phosgen mit dem Amin (IV) reagiert, wobei anschließend die Umwandlung des als Zwischenprodukt gewonnenen Isocyanats erfolgt, wird durch folgendes Schema dargestellt:



worin R_1 für Wasserstoff steht, Z und n die oben angegebenen Werte besitzen und die $R_8\text{-CO-}$ -Gruppe der oben genannten R-Gruppe entspricht.

Nach einer weiteren Variante kann das Derivat (II), in dem R eine Alkylgruppe oder eine wie oben definiert substituierte Alkylgruppe bedeutet, durch Acylation

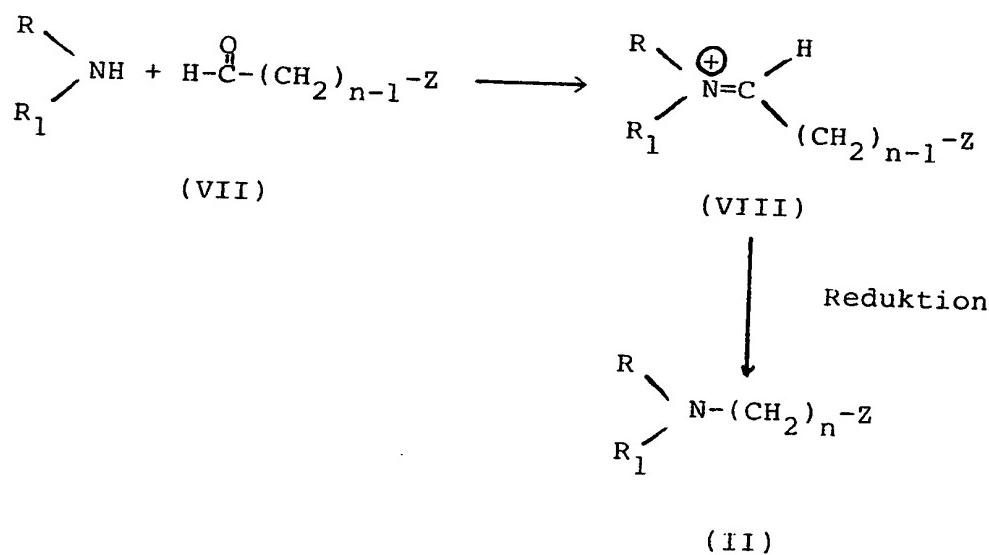
./.

~~- 22-37.~~

der Derivate (III) und (IV), wie oben beschrieben, und anschließende Reduktion des als Zwischenprodukts erhaltenen Amids gewonnen werden. Für die Durchführung einer solchen Reduktion sind zahlreiche Methoden beschrieben; es ist jedoch klar, daß bei der Wahl der Reduktionsbedingungen darauf geachtet werden muß, daß die Wirkungsweise der Z-Gruppe erhalten bleibt.

2. Ein weiterer Weg zur Herstellung des Derivats (II) besteht in der Bildung eines Iminiumsalzes (VIII) als Zwischenprodukt, ausgehend von einem Amin und einer Carbonylverbindung (VII).

Die Reduktion des Iminiumsalzes führt zum Derivat (II):



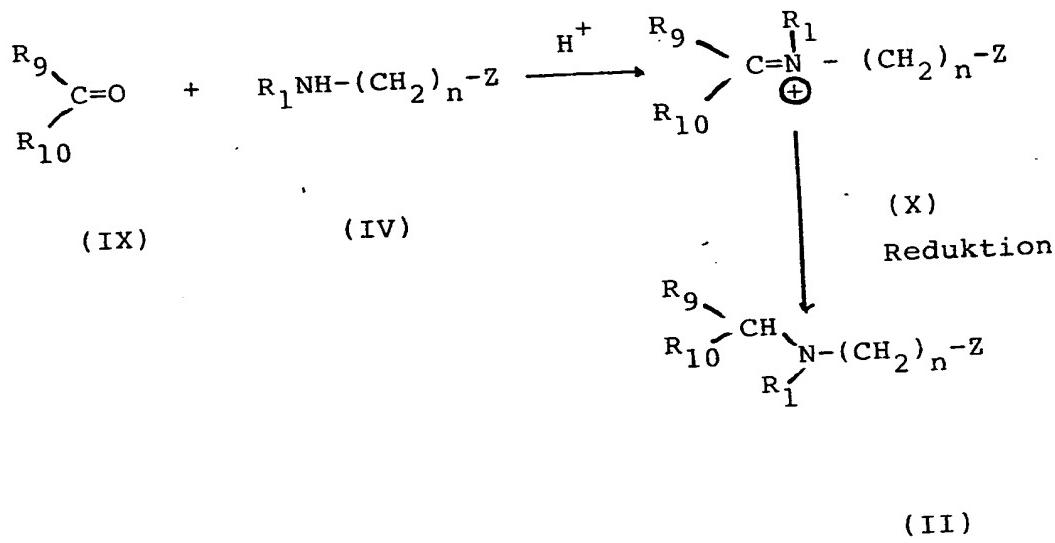
Die Kondensation zwischen dem Amin und dem carbonylhaltigen Derivat (VII) erfolgt klassischerweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, das vorzugsweise nicht mit Wasser mischbar sein sollte. Von Vorteil ist es, wenn die Reaktion durch eine anorganische oder organische Säure katalysiert wird.

Die Reduktion findet in einem geeigneten Lösungsmittel

./.

- 24 - 38.

auf klassische Weise mittels Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, mittels eines Alkalimetallhydroxids, mittels Aluminium- und Lithium-Hydrid oder mittels eines beliebigen anderen Reduktionsmittels statt; es versteht sich dabei von selbst, daß die Methode zur Reduktion des Iminiumsalzes so zu wählen ist, daß die Wirkungsweise der Z-Gruppe erhalten bleibt. Wenn man die Reaktionspartner unterschiedlich auswählt, kann man eine Variante dieses Verfahrens erhalten, die es ermöglicht, zum Produkt (II) über Zwischenprodukte zu gelangen, die Träger der gleichen chemischen Funktionen sind, wie sie oben beschrieben wurden.



worin R_1 , Z und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, während die R_9 - und R_{10} -Gruppen solche Werte haben,

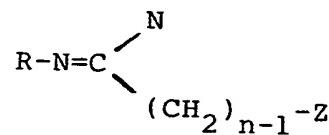
daß die $\begin{array}{c} R_9 \\ \diagdown \\ CH \\ \diagup \\ R_{10} \end{array}$ Gruppe R entspricht.

Die Kondensation des carbonylhaltigen Derivates mit dem Amin (IV) und die Reduktion des Iminiumsalzes (X) er-

./.

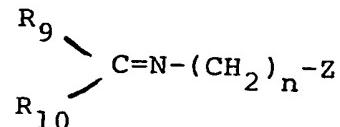
folgen unter den oben beschriebenen Bedingungen.

Zu bemerken ist, daß, wenn R_1 für Wasserstoff steht, die oben beschriebenen Kondensationen zu einem Imin mit folgenden Formeln führen:



(XI)

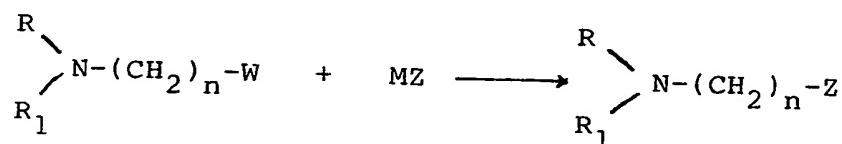
oder



(XII)

worin R, R_9 , R_{10} , Z und n die oben angegebenen Werte besitzen. Die Synthese- und Reduktionsbedingungen der Imine (XI) und (XII) sind denen der Synthese und der Reduktion der Iminiumsalze (VIII) und (X) absolut vergleichbar.

3. Ein weiterer Weg zur Herstellung der Derivate der Formel (II) besteht in der Umwandlung eines Produktes der Formel (XIII) über das Reagens (XIV) nach folgendem Schema:



(XIII)

(XIV)

(II)

worin R, R_1 , W und n die oben definierten Bedeutungen haben, M für Wasserstoff oder ein Metall wie Lithium, Natrium, Kalium oder Magnesium steht und Z die oben angegebenen Werte besitzt, die mit der beabsichtigten Reaktion kompatibel sind, wie eine Nitrilgruppe, eine Trihalomethylgruppe oder eine zyklische oder nicht-

./. .

- 26 - 40.

zyklische Dithioacetalgruppe.

Die Umwandlung des Produktes (XIII) kann nach verschiedenen klassischen Methoden erfolgen, die entsprechend der Art von W und Z zu wählen sind. Einige dieser Methoden werden als Beispiele kurz dargestellt:

a) Bedeutet Z eine Nitril- oder Trihalomethylgruppe, so kann die Reaktion in unterschiedlichen Lösungsmitteln wie beispielsweise Wasser, ein Alkohol mit niedrigem Molekulargewicht, Dimethylformamid oder Gemische aus mischbaren oder nicht mischbaren Lösungsmitteln stattfinden.

In vielen Fällen ist es von Vorteil, wenn man in Gegenwart einer organischen Base oder eines den Phasenübergang bewirkenden Katalysators (franz.: catalyseur de transfert de phase) vorgeht.

b) Bedeutet Z eine zyklische oder nichtzyklische Dithioacetalgruppe, findet die Reaktion unter wasserfreien Bedingungen bei niedrigen Temperaturen in einem inerten Lösungsmittel wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran statt. Das Produkt (II) erhält man sodann durch Beseitigung des Schutzes der Formylgruppe durch wohlbekannte Methoden, wie die Hydrolyse in sauerem Milieu, oder durch Einwirkung von Quecksilbersalzen.

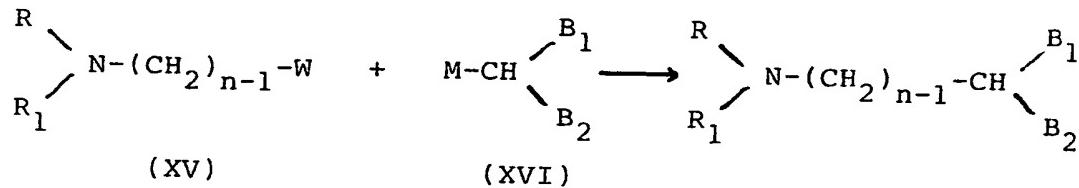
4. Ein weiterer Weg zur Herstellung von Derivaten der

Formel (II), bei denen $-\text{CH}_2\text{Z}$ für die $-\text{CH} \begin{array}{c} \text{B}_1 \\ \diagdown \\ \diagup \\ \text{B}_2 \end{array}$ -Gruppe

steht, besteht in der Alkylierung eines Derivates (XV) mittels des Reagens (XVI) nach folgendem Schema:

./.

- 27 - 41.



worin R, R_1 , B_1 , B_2 , W und n die oben angegebenen Werte besitzen, ausgenommen W, das hier keine Hydroxylgruppe bedeutet.

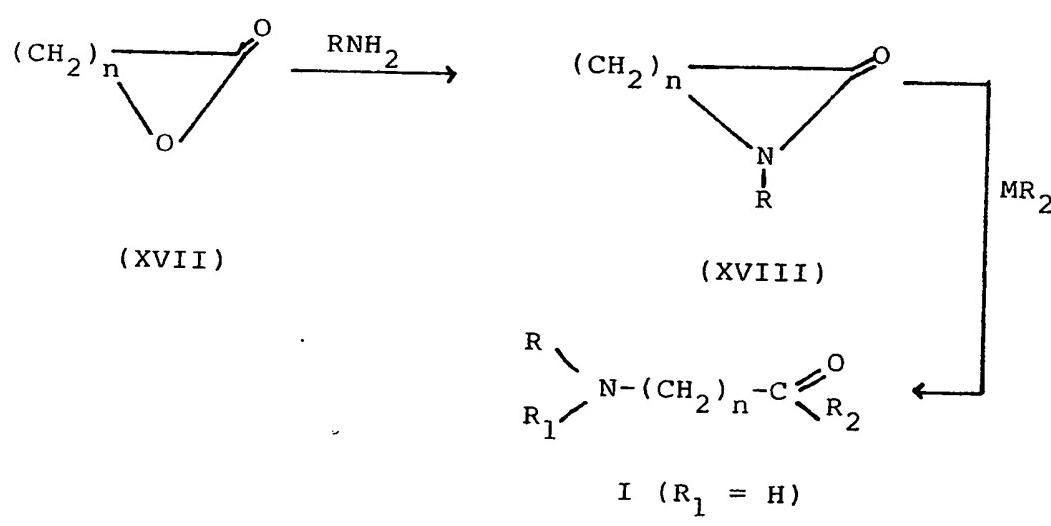
M steht für ein Alkalimetall wie Natrium, Kalium oder Lithium.

Diese klassische Reaktion findet im allgemeinen unter Inertatmosphäre und unter wasserfreien Bedingungen bei Verwendung eines Lösungsmittels statt wie beispielsweise Alkohol oder ein aliphatischer oder aromatischer Kohlenwasserstoff.

Verfahren B

Dieses Verfahren besteht darin, ein Laktam (XVIII) unter der Einwirkung einer Base oder einer Säure zu öffnen.

Man gewinnt dieses Laktam (XVIII) klassischerweise aus dem Lakton (XVII) nach folgendem Schema:

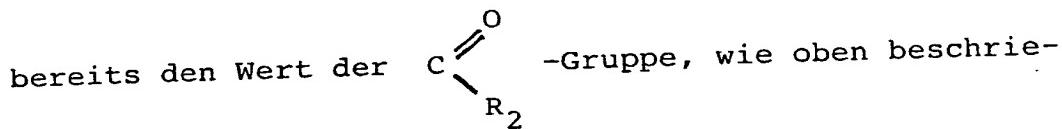


- 28 - 42.

worin R, R₂, M und n die oben angegebenen Werte besitzen. Die Umsetzung des Laktons in Laktam erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel, am besten bei Rückflußtemperatur des Reaktionsmilieus.

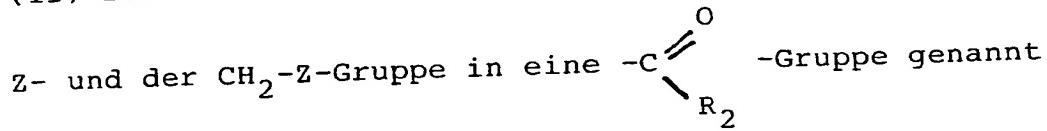
Das Öffnen des Laktams kann unter Einwirkung von Ammoniak, eines Amids, eines Alkoholats oder eines Alkalimetallhydroxids, oder unter Einwirkung einer anorganischen Säure wie Salz- oder Schwefelsäure stattfinden. Es verläuft in Wasser oder in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Äther, Alkohol, aliphatischer, aromatischer oder chlorierter Kohlenwasserstoff.

Selbstverständlich können die für die Synthese der Verbindung (II) beschriebenen Methoden ebenfalls bei Produkten angewandt werden, bei denen die Z-Gruppe



ben, besitzt; sie führen somit direkt zu den erfindungsgemäßen Produkten, die der allgemeinen Formel (I) gehorchen.

Dabei versteht es sich von selbst, daß für alle Syntheseverfahren der Verbindungen nach den Formeln (I) und (II) sowie für diejenigen, die für die Umwandlung der



wurden, die Reaktionspartner und die Reaktionsbedingungen so zu wählen sind, daß die in dem Molekül bereits vorhandenen Funktionsgruppen, die nicht an der beabsichtigten Reaktion teilnehmen, intakt bleiben.

./.

Um die Synthese der Verbindungen (I) und (II) durchzuführen, ist es somit manchmal erforderlich, Schutzgruppen einzusetzen, um die Funktionalität der im Ausgangsmolekül vorhandenen Gruppen zu wahren. Die Wahl der Versuchsbedingungen bestimmt die Wahl der Schutzgruppen, die ebenso wie die Art und Weise, in der sie angelegt und wieder entfernt werden, in der Literatur hinreichend beschrieben sind.

Nachstehend werden einige detaillierte Beispiele für die Herstellung einiger erfindungsgemäßer Derivate angegeben. Diese Beispiele haben vor allem den Zweck, die besonderen Eigenheiten der erfindungsgemäßen Verfahren zu veranschaulichen.

Beispiel 1

Synthese des 4-n-Pentylaminobutanamids

5 g (0,041 Mol) 4-Chlorobutanamid werden in 19 ml (0,165 Mol) Pentanamin gelöst und während 48 Stunden bei Umgebungs-temperatur gerührt. Durch Hinzufügung von Äther (400 ml) erhält man eine Ausfällung, die abfiltriert und in Isopropanol zweimal umkristallisiert wird.

F(°C) : 187.

Elementaranalyse:

	C	H	N
% errechnet	51,7	10,1	13,4
% gefunden	52,0	10,2	13,4

Beispiel 2

Synthese des 5-n-Pentylaminopentanamids

a) Ein Gemisch aus 4,5 g (0,040 Mol) 5-Chlorpentan-Nitril, 3,8 g (0,044 Mol) Pentanamin, 3,7 g Natriumbikarbonat wird in 60 ml wasserfreiem Äthanol während 48 Stunden unter Rückfluß erwärmt.

./. .

- 38 - 44

Das gebildete Natriumchlorid wird abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum eingedampft, um das überschüssige Pentanamin zu entfernen. Das Restöl wird in Äther gelöst und mit Äther/HCl versetzt. Es bildet sich eine weiße Ausfällung, die gefiltert wird (5-n-Pentylaminopentan-Nitril-Chlorhydrat).

$F(^{\circ}C)$: 207-209.

b) 2,78 g (0,013 Mol) 5-n-Pentylaminopentan-Nitril-Chlorhydrat werden in 3,4 ml konzentriertem HCl in Suspension gehalten und bei 5°C während 6 Tagen gerührt. Man gießt die erhaltene klare Lösung auf 20 ml Isopropanol. Der kristallisierte Feststoff wird abfiltriert und mit Isopropanol gewaschen.

$F(^{\circ}C)$: 216-217.

Elementaranalyse:	C	H	N
% errechnet	53,9	10,4	12,5
% gefunden	54,2	10,5	12,6

Beispiel 3

Synthese des 6-Decylamino hexanamids

4,5 g (0,030 Mol) 6-Chlorohexanamid werden unter Rückfluß in 100 ml Äthanol, das 5,2 g (0,033 Mol) Decanamin und 2,52 g (0,033 Mol) NaHCO₃ enthält, erwärmt. Nach 2 Tagen und 2 Nächten wird die Lösung gekühlt, gefiltert und eingedampft; der Feststoff wird in Äthylacetat zweimal umkristallisiert. Der erhaltene Feststoff wird in Äthanol gelöst und mit Äther/HCl versetzt; der neu erhaltene Feststoff wird in Isopropanol zweimal umkristallisiert.

$F(^{\circ}C)$: 206.

Elementaranalyse:	C	H	N
% errechnet	62,6	11,5	9,1
% gefunden	63,0	11,7	9,3

./. .

~~- 31 - 45.~~Beispiel 4Synthese des 5-(p-Tolylacetylamino)pentanamids

Einer Lösung aus 0,7 g (0,017 Mol) NaOH und 2 g (0,017 Mol) 5-Aminopentanamid in 10 ml auf 0°C abgekühltes Wasser werden tropfenweise gleichzeitig 2,9 g (0,017 Mol) p-Tolylacetylchlorid und eine Lösung aus 0,7 g NaOH in 4 ml Wasser zugegeben. Die Suspension, die sich gebildet hat, wird während einer Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und in Isopropanol zweimal umkristallisiert.

F(°C) : 206.

Elementaranalyse:

	C	H	N
% errechnet	67,7	8,1	11,3
% gefunden	67,8	8,1	11,3

Beispiel 5Synthese der 4-Pentylaminobutanoesäure (franz.: acide 4-pentylaminobutanoïque)

In eine Parr-Flasche gibt man 7,75 g (0,090 Mol) Pentanal, 7,73 g (0,075 Mol) Gamma-Aminobutanoesäure (franz.: acide gamma-aminobutanoïque), 800 mg 10%iges Palladium auf Kohlenstoff, 5 g Molekularsieb 3 Å und 200 ml wasserfreies Äthanol.

Die Flasche wird unter Wasserstoffatmosphäre während 18 Stunden geschüttelt. Die Suspension wird abfiltriert und das Filtrat bei 20°C unter verminderterem Druck bis zur Trockene eingedampft. Der Feststoff wird mit Äther ausgewaschen, in so wenig Äthanol wie möglich aufgelöst und mit Äther versetzt. Die erhaltenen Kristalle werden ein weiteres Mal auf die gleiche Weise umkristallisiert.

F(°C) : 161-162.

Elementaranalyse:

	C	H	N
% errechnet	62,4	11,0	8,1
% gefunden	62,1	11,1	8,0

./.

- 32 - 46.

Beispiel 6Synthese des 6-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propanoylamino]Hexanamids

Einer Lösung aus 2,6 g (0,020 Mol) 6-Aminohexanamid und 0,8 g NaOH in 15 ml auf 0°C abgekühltes Wasser werden gleichzeitig 4,6 g (0,02 Mol) 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propanoylchlorid und 2,4 g NaOH in 20 ml Wasser zugegeben. Die Suspension wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Feststoff abfiltriert und in Isopropanol umkristallisiert.

F(°C) : 137.

Elementaranalyse:

	C	H	N
% errechnet	63,3	8,1	8,7
% gefunden	63,2	8,2	8,6

Beispiel 7Synthese des 6-n-Pentylaminohexanamids

Ein Gemisch aus 5 g (0,033 Mol) 6-Chlorohexanamid, 4,25 ml (0,037 Mol) Pentanamin und 2,8 g (0,034 Mol) Natriumbikarbonat wird während 4 Tagen in 100 ml Äthanol unter Rückfluß erwärmt. Nach anschließender Abkühlung der Lösung werden die Salze abfiltriert und die Lösungsmittel bis zur Trockene eingedampft. Das fest werdende Produkt wird in Äthylacetat zweimal kristallisiert, in so wenig Methanol wie möglich aufgelöst und mit Äther/HCl versetzt. Der sich bildende Feststoff wird abfiltriert und getrocknet.

F(°C) : 190,5.

Elementaranalyse:

	C	H	N
% errechnet	55,8	10,6	11,8
% gefunden	55,8	10,6	11,8

./.

Beispiel 8Synthese des 4-n-Hexylaminobutanamids

a) Ein Gemisch aus 18,5 ml (0,2 Mol) 4-Chlorobutan-Nitril, 29,1 ml (0,22 Mol) Hexanamin und 18,5 g (0,22 Mol) Natriumbikarbonat wird während 2 Tagen in 500 ml Äthanol unter Rückfluß erwärmt. Danach läßt man die Suspension abkühlen. Die Salze werden abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser und Dichloromethan getrennt. Die Dichloromethanphase wird mit Wasser ausgewaschen, auf K_2CO_3 getrocknet und bei Raumtemperatur eingedampft. Der Hexanaminüberschuß wird unter Hochvakuum eingedampft und das Restöl in wasserfreiem Äther aufgelöst und mit Äther/HCl versetzt. Der sich bildende Feststoff wird abfiltriert, in so wenig Methanol wie möglich aufgelöst und mit wasserfreiem Äther versetzt. Das so erhaltene Produkt wird unverändert für den nächsten Schritt benutzt.

b) 4,2 g (0,02 Mol) 4-Hexylaminobutan-Nitril werden während 4 Tagen bei 5°C in 5 ml konzentriertem HCl gerührt. Anschließend gießt man diese Lösung in 50 ml eisgekühltes Aceton. Der sich bildende weiße Feststoff wird in Isopropanol umkristallisiert.

F(°C) : 194.

Elementaranalyse:

	C	H	N
% errechnet	53,9	10,4	12,6
% gefunden	54,1	10,4	12,6

Beispiel 9Synthese des 4-[(N-n-Hexyl-N-4-Chlorophenylacetyl)amino]Butanamids

650 mg (0,003 Mol) 4-Hexylaminobutanamidchlorhydrat werden in 9,4 ml KOH 1 N bei 10°C aufgelöst. Dieser Lösung werden trop-

. / .

- 34 - 48.

fenweise 0,65 ml 4-Chlorophenylessigsäure-Chlorid zugegeben. Es bildet sich sofort ein Öl, das fest wird. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wird das Öl in Äther extrahiert, die ätherhaltige Phase mit Wasser und Salzsäure 1 N ausgewaschen, auf K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Der Restfeststoff wird in Äthylacetat umkristallisiert.

$F(^{\circ}C)$: 105-106.

Elementaranalyse:

	C	H	N
% errechnet*	63,1	8,0	8,2
% gefunden	63,0	7,9	8,1

*für einen H_2O -Gehalt von 1,03 % errechnet

Beispiel 10

Synthese des 5-n-Dodecylaminopentanamids

a) 7,4 g (0,04 Mol) Dodecanamin, 4,23 g (0,036 Mol) 5-Chloropentan-Nitril und 3,4 g (0,04 Mol) Natriumbikarbonat werden in 100 ml Äthanol während 2 Tagen unter Rückfluß erwärmt. Anschließend wird die gekühlte Lösung gefiltert und das Filtrat eingedampft. Das Restöl wird bei 0,25 mm Hg abdestilliert. Die bei 170°C destillierende Fraktion wird aufgefangen, in Äthanol aufgelöst und mit Äther/HCl versetzt. Der ausgefällte Feststoff wird abfiltriert und ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt benutzt.

b) 2 g (0,007 Mol) 5-Dodecylaminopentan-Nitril-Chlorhydrat werden in 50 ml Essigsäure gelöst. Diese Lösung wird mit trockener Salzsäure gesättigt und während 2 Tagen bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Essigsäure eingedampft. Der im Äther zurückgelöste Feststoff wird abfiltriert und in Isopropanol zweimal umkristallisiert.

$F(^{\circ}C)$: 212.

./.

~~- 35 - 49.~~

Elementaranalyse:

	C	H	N
% errechnet	63,6	11,6	8,7
% gefunden	63,9	11,6	8,8

Beispiel 11Synthese des 4-n-Pentylaminobutanamids

a) Ein Gemisch aus 18,5 ml (0,2 Mol) 4-Chlorobutan-Nitril, 19,1 g (0,22 Mol) Pentanamin und 18,5 g (0,22 Mol) Natriumbikarbonat wird während 2 Tagen in 500 ml Äthanol unter Rückfluß erwärmt. Danach läßt man die Suspension abkühlen. Die Salze werden abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser und Dichloromethan getrennt. Die Dichloromethanphase wird mit Wasser ausgewaschen, auf K_2CO_3 getrocknet und bei Raumtemperatur eingedampft. Der Pentanaminüberschuß wird unter Hochvakuum eingedampft und das Restöl in wasserfreiem Äther aufgelöst und mit Äther/HCl versetzt. Der sich bildende Feststoff wird abfiltriert, in so wenig Methanol wie möglich aufgelöst und bis zur Bildung eines reichlichen Präzipitats, das gefiltert und ohne weitere Behandlung für den nächsten Schritt benutzt wird, mit wasserfreiem Äther versetzt.

b) 3,1 g (0,02 Mol) 4-Pentylaminobutan-Nitril werden in 30 ml eisgekühlter Essigsäure aufgelöst und mit raumtemperiertem HCl gesättigt. Nach einer Rührdauer von 24 Stunden wird die Essigsäure eingedampft. Der Restfeststoff wird in Isopropanol umkristallisiert.

F(°C) : 187,5.

Elementaranalyse:

	C	H	N
% errechnet	51,7	10,1	13,4
% gefunden	51,8	10,2	13,4

./.

- 3d - SD.

Beispiel 12Synthese des 4-n-Pentylaminobutanamids

In eine Parr-Flasche gibt man 2,76 g (0,02 Mol) 4-Aminobutanimid-Chlorhydrat, 1,9 g (0,022 Mol) Pentanal, 100 mg 10%iges Pd/C und 50 ml Äthanol. Die Flasche wird während einer Nacht unter Wasserstoffatmosphäre bei Umgebungstemperatur geschützt. Danach wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand in Äther verfestigt. Der erhaltene Feststoff wird dreimal in Isopropanol umkristallisiert.

F(°C) : 186,5.

Elementaranalyse:

	C	H	N
% errechnet	51,7	10,1	13,4
% gefunden	52,0	10,3	13,5

Beispiel 13Synthese des 4-n-Pentylaminobutanamids

In einen Kolben von 200 ml Inhalt, der bereits 3,9 g (0,1 Mol) in 50 ml Toluol suspendiertes Natriumamidid (franz.: amidure de sodium) enthält, gibt man 3,1 g (0,02 Mol) N-Pentylpyrrolidon. Die Suspension wird während 3 Tagen unter Rückfluß erwärmt. Danach fügt man 10 ml H₂O und genügend HCl 1 N hinzu, um eine saure Lösung (pH 2) zu erhalten. Die wässrige Phase wird dekantiert und gefriergetrocknet. Der Rückstand wird mittels kochenden Isopropanols extrahiert; der kristallisierende Feststoff wird abfiltriert und in Isopropanol zweimal umkristallisiert.

F(°C) : 186.

Elementaranalyse:

	C	H	N
% errechnet	51,7	10,1	13,4
% gefunden	51,4	10,0	13,7

./.

Beispiel 14

Synthese der 4-(2-Phenyläthylamino)butanoesäure (franz.: acide 4-(2-phénylénthylamino)butanoïque)

- a) In einen im Eisbad gekühlten Kolben von 1 l Inhalt gibt man unter Stickstoff 500 ml Toluol und 15,2 ml (0,2 Mol) Pyrrolidon. Dieser Lösung werden 9,6 g (0,4 Mol) Natriumhydrid in 3 Portionen zugegeben. Nach einer Rührdauer von 1 Stunde bei 0°C lässt man die Suspension bis auf Raumtemperatur erwärmen. Danach fügt man 37,15 ml (0,27 Mol) 2-Phenyl-1-Bromäthan hinzu und erwärmt das Ganze unter Rückfluß während 12 Stunden. Nach Addition von 100 ml Wasser wird die toluolhaltige Phase dekantiert, dreimal mit Wasser ausgewaschen, auf K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Das Restöl wird bei 10 mm Hg abdestilliert. Die farblose Flüssigkeit, die bei 175°C destilliert und als N-(2-Phenyläthyl)pyrrolidon identifiziert wird, wird aufgefangen.
- b) 17,9 g (0,095 Mol) N-(2-Phenyläthyl)pyrrolidon werden in 25 ml konzentriertem HCl während 20 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Danach wird die Lösung bis zur Trockene eingedampft und der Restfeststoff in Methyläthylketon kristallisiert.
F (°C) : 149-150.

Elementaranalyse:

	C	H	N
% errechnet	59,1	7,4	5,8
% gefunden	59,2	7,5	5,7

Beispiel 15

Synthese des Äthylesters der 4-(2-Phenyläthylamino)butanoesäure (franz.: acide 4-(2-phénylénthylamino)butanoïque)

1 g (0,004 Mol) Chlorhydrat des Äthylesters der 4-(2-Phenyläthylamino)butanoesäure (franz.: acide 4-(2-phénylénthylamino)butanoïque) wird in 10 ml Äthanol/HCl 5 N während einer Stunde un-

./.

- 38 - 52

ter Rückfluß erwärmt. Dann wird die Lösung bis zur Trockene eingedampft und der erhaltene Feststoff in Methyläthylketon umkristallisiert.

F (°C) : 206-207.

Elementaranalyse:	C	H	N
% errechnet	61,9	8,2	5,1
% gefunden	61,9	8,2	5,2

Die folgende Tabelle I ist eine Zusammenstellung der Derivate nach den vorstehenden Beispielen sowie weiterer erfindungsge- mäßer Derivate, die nach den obigen Verfahren hergestellt wor- den sind.

Alle in der Tabelle I aufgeführten Verbindungen weisen eine einwandfreie C.H.N.-Elementaranalyse auf.

./. .

TABELLE I

CP-Kode	Nr.	R	R ₁	R ₂	n	F(°C) PfE(°C)/mb	Umkristallisations- lösungsmittel
2081	1	nC ₅ H ₁₁ ⁻	H	NH ₂	3	187-188	Isopropanol (1)
2455	2	O C ₆ H ₅ -CH ₂ C-	H	NH ₂	3	164-166	Isopropanol
2624	3	O (CH ₂) ₂	H	NH ₂	3	188-189	Isopropanol (1)
2631	4	nC ₈ H ₁₇ ⁻	H	NH ₂	3	195-196	Isopropanol (1)
2632	5	nC ₅ H ₁₁ ⁻	H	NH ₂	4	216-217	Isopropanol (1)
2633	6	nC ₆ H ₁₃ ⁻	H	NH ₂	3	193-194	Isopropanol (1)
2657	7	O C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ ⁻	H	NH ₂	4	214-215	EtOH (1)
2659	8	nC ₅ H ₁₁ ⁻	H	NH ₂	5	190-191	MeOH-Äther

- 38 - 53.

3329628

TABELLE I

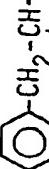
$R - N - (CH_2)_n - C \begin{cases} \nearrow \\ \searrow \\ R_1 \quad R_2 \end{cases}^0$

CP-Kode	Nr.	R	R ₁	R ₂	n	F(°C) Peb(°C)/mb	Umkristallisations- lösungsmittel
2678	9	$nC_6H_{13}^-$		$\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$	NH ₂	3	76-78
2679	10	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_2^-$		H	NH ₂	5	193
2681	11	$\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_4^-$		H	NH ₂	5	196
2685	12	$\text{O}-(\text{CH}_2)_4^-$		H	NH ₂	3	179-180
2711	13	$nC_6H_{13}^-$		$\text{Cl}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$	NH ₂	3	105-106
2684	14	$\text{O}-(\text{CH}_2)_4^-$		$\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$	NH ₂	3	88-89
2728	15	$\text{O}-(\text{CH}_2)_2^-$		H	NH ₂	5	195
2818	16	$nC_5H_{11}^-$		H	OH	3	161-162
							EtoH-Aether

. / .

TABELLE I



CP-Kode	Nr.	R	R ₁	R ₂	n	F (°C) PEB (°C)/mb	Umkristallisations- lösungsmittel
2982	17	n.C ₄ H ₉ ⁻	H	NH ₂	5	184	EtOH (1)
2983	18	n.C ₉ H ₁₉ ⁻	H	NH ₂	5	205	" MeOH-Aether (1)
2984	19	 -O-(CH ₂) ₄ ⁻	H	NH ₂	5	169	EtOH (1)
3002	20	n.C ₁₀ H ₂₁ ⁻	H	NH ₂	5	206	EtOH (1)
3003	21	n.C ₇ H ₁₅ ⁻	H	NH ₂	5	201	Isopropanol (1)
3027	22	 -CH ₂ -CH- CH ₃	H	NH ₂	5	170°/2.10 ⁻³	-
3028	23	n.C ₄ H ₉ -CH- C ₂ H ₅	H	NH ₂	5	180°/8.10 ⁻⁴	-
3045	24	n.C ₁₁ H ₂₃ ⁻	H	NH ₂	4	212	AcOH (1)

- 41 - 55 -

3329628

TABELLE I



CP-Kode	Nr.	R	R ₁	R ₂	n	F(°C)/mb	Umkristallisationslösungsmittel
3063	25		H	NH ₂	5	142	Isopropanol
3064	26		H	NH ₂	5	149	Isopropanol
3065	27		H	NH ₂	4	204	MeOH (1)
3073	28		H	NH ₂	5	109.6	Isopropanol
3074	29		H	NH ₂	5	137	Isopropanol
3075	30		H	NH ₂	4	212	Isopropanol (1)

- 42 - 56.

3329628

TABELLE I



CP-Kode	Nr.	R	R ₁	R ₂	n	F(°C) PEb(°C)/mb	Umkristallisations- lösungsmittel
3076	31	$CH_3\text{---}\bigcirc\text{---}CH_2-C=O$	H	NH_2	4	206	Isopropanol
3077	32	$n.C_5H_{11}-$	$\text{---}\bigcirc\text{---}CH-C=C-$ $\text{---}C_2H_5$	NH_2	4	$250/3 \cdot 10^{-3}$	-
3078	33	CH_3-CH_2-	H	NH_2	4	166	Isopropanol
3067	34	$n.C_5H_{11}-$	$CH_3-\bigcirc\text{---}CH_2-C=O$	NH_2	4	$270/3 \cdot 10^{-3}$	-
3068	35	$n.C_5H_{11}-$	$Br-\bigcirc\text{---}CH_2-C=O$	NH_2	4	75	AcOEt
3089	36	$CH_3O\text{---}\bigcirc\text{---}CH_2-CH_2-$	H	NH_2	4	192	EtOH-Äther (1)
3112	37	$n.C_5H_{11}-$	$n.C_9H_{19}-C=O$	NH_2	4	$240/10^{-3}$	-

- 43 - 57.

3329628



TABELLE I

CP-Kode	Nr.	R	R ₁	R ₂	n	F(°C) PEb(°C)/mb	Umkristallisations- lösungsmitteL
3113	38	n.C ₅ H ₁₁ -	C ₃ H ₇ -CH ₂ -C=O C ₃ H ₇	NH ₂	4	190/10 ⁻³	-
3114	39	n.C ₅ H ₁₁ -	C ₄ H ₉ -C=O	NH ₂	4	240/10 ⁻³	-
3115	40	CH ₃ -CH ₂ -	H	NH ₂	4	151	MeOH-Aether (1)
3116	41	n.C ₅ H ₁₁ -	C1- \bigcirc -CH ₂ -C=O	NH ₂	4	90	AcOEt-Pentan
3117	42	n.C ₅ H ₁₁ -	CH ₃ O- \bigcirc -CH ₂ -C=O	NH ₂	4	77	AcOEt
3124	43	F- \bigcirc -CH ₂ -C=O	H	NH ₂	4	182	Isopropanol
3125	44	n.C ₅ H ₁₁ -	H	OH	4	130	Methyläthylketon

- 48 - 58.

3329628

TABELLE I



- 48 - 59

3329628

CP-Kode	Nr.	R	R ₁	R ₂	n	F(°C) PEb(°C)/mb	Umkristallisations- lösungsmittel
3128	45	Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -C(=O)-	H	OH	4	118	AcOEt
3147	46	Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -C(=O)-	H	OH	3	149	Methyläthylketon (1)
3148	47	CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₃ -C(=O)-	H	NH ₂	3	151,5	AcOEt-Isopropanol
3149	48	CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -C(=O)-	H	NH ₂	3	140,9	AcOEt
3150	49	Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -C(=O)-	H	NH ₂	4	197	Isopropanol
3151	50	Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -C(=O)-C ₂ H ₅	H	OC ₂ H ₅	3	160/2.10 ⁻³	
3152	51	Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -C(=O)-C ₂ H ₅	H	OCH ₃	3	160/3.10 ⁻³	

. / .

TABELLE I



- 48 - 60.

3329628

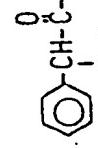
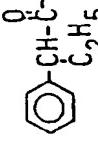
CP-Kode	Nr.	R	R ₁	R ₂	n	F (°C) / mb	Umkristallisations- lösungsmittel
3153	52		H	NH ₂	3	109.6	AcOEt
3154	53		H	OH	3	85	
3155	54		H	NH ₂	5	122	Isopropanol
3156	55	n. C ₅ H ₁₁ ⁻	CH ₃ -C(=O)-	NH ₂	4	200/2.10 ⁻³	
3157	56		OH	3	150/10 ⁻³		
3158	57	n. C ₅ H ₁₁ ⁻	H	OH	5	94-95	Methyläthylketon (1)
3159	58		H	OH	3	63	MeOH-H ₂ O

TABELLE I

CP-Kode	Nr.	R	R ₁	R ₂	n	F(°C) PEb(°C)/mb	Umkristallisations- lösungsmittel
3160	59		H	OCH ₃	3	180/2.10 ⁻³	
3161	60		H	NH ₂	3	128	AcOEt
3162	61	CH ₃ -O-	H	OH	3	81	AcOEt
3163	62			OH	5	250/3.10 ⁻³	
3164	63		H	OC ₂ H ₅	5	156-158	Aceton-Äther (1)
3165	64		H	OCH ₃	3	217-218	MeOH

~~- 41 - 61.~~

3329628

TABELLE I



CP-Kode	Nr.	R	R ₁	R ₂	n	F(°C) PEb(°C)/mb	Umkristallisations- lösungsmittel
3166	65	<chem>c1ccc(cc1)C=O</chem>	H	<chem>OC2H5</chem>	3	206-207	Methyläthylketon (1)
3167	66	<chem>c1ccc(cc1)C=C</chem>	H	OH	5	119-120	Acetonitril (1)
3168	67	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)C</chem>	H	<chem>OC2H5</chem>	3	170/10 ⁻¹	
3169	68	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)C</chem>	H	<chem>OCC(C)C</chem>	3	175/10 ⁻¹	
3170	69	<chem>C1=CC=C1CC(=O)C</chem>	H	<chem>OC2H5</chem>	4	108	Toluol-Heptan.
3171	70	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)C</chem>	H	<chem>OCC(C)C</chem>	3	168/10 ⁻¹	
3173	71	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)C</chem>	H	<chem>OCC(C)C</chem>	3	200/10 ⁻¹	

TABELLE I

$R - N - (CH_2)_n - C \leqslant R_2$
 R_1

CP-Kode	Nr.	R	R ₁	R ₂	n	F(°C) PEb(°C)/mb	Umkristallisations- lösungsmittel
3174	72		H	OCH ₃	5	169-170	Aceton-Äther (1)
3175	73		$\begin{array}{c} C_3H_7 \\ \\ CH-C- \\ \\ C_3H_7 \end{array}$	OC ₂ H ₅	5	200/2.10 ⁻³	

(1) Chlorhydrat

- 49 - 63.

3329628

- 5/- 64

Die erfindungsgemäßen Produkte wurden einer Reihe pharmakologischer Tests unterzogen. Die dabei angewandten Methoden werden nachstehend beschrieben:

Die DL₅₀ wurden nach der Methode von Lichtfield und Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99, 1949) berechnet und sind in mg/kg angegeben. Die Produkte wurden auf oralem Wege Mäusen verabreicht. Allgemein erwiesen sich die erfindungsgemäßen Produkte als wenig toxisch. Die Auswirkung auf das Verhalten wurde nach einer Methode untersucht, die aus der von S. Irwin (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 133, 1959) entwickelten Methode abgeleitet wurde. Die in 1%igem Adragantgummi-Schleim suspendierten Substanzen wurden Gruppen von jeweils 5 männlichen, seit 18 h nüchternen Mäusen auf oralem Wege mittels einer Intergastrealsonde verabreicht.

Die in Abhängigkeit von der beobachteten Aktivität getesteten Dosen lagen zwischen 3000 und 3 mg/kg.

Das Verhalten wurde jeweils 2, 4, 6 und 24 Stunden nach der Behandlung untersucht. Die Beobachtung wurde verlängert, wenn sich zu diesem Zeitpunkt noch Symptome zeigten. Die Mortalität wurde während 14 Tagen, welche auf die Behandlung folgten, registriert.

Keines der getesteten Produkte hat bei den Mäusen ein anomales Verhalten hervorgerufen.

Die Zahlen verweisen auf die in Tabelle I, Spalte 2 den Produkten zugeordneten Nummern.

Allgemein wurde festgestellt, daß einige der erfindungsgemäßen Produkte eine antikonvulsive Wirkung haben.

Die antikonvulsive Wirkung wurde in bezug auf tonische Konvulsionen untersucht, die durch Bicucullin (franz.: bicuculline) ausgelöst werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden 20 Mäusen drei Stunden vor der i.v. Injektion von 0,7 mg/kg Bicucullin auf oralem Wege in einer Dosis von 10 mg/kg verab-

./. .

- 5/-65.

reicht. Die Anzahl der vor tonischen Konvulsionen bewahrten und folglich überlebenden Mäuse wurde registriert.

Bei diesem Versuch erwiesen sich die Produkte Nr. 1, 5, 8, 10 und 13 als besonders aktiv und erzielten einen Schutzfaktor von 55 % und mehr.

CP 2081 (Verbindung Nr. 1 in Tabelle I) war Gegenstand einer vertieften Untersuchung.

Bei dem Test hinsichtlich der inhibierenden Wirkung gegenüber den durch Bicucullin ausgelösten Konvulsionen liegt die ED₅₀ bei 3 mg/kg. Bei der Dosis von 300 mg/kg wird eine 75%ige Schutzwirkung gegenüber den durch Bicucullin ausgelösten Konvulsionen erzielt.

CP 2081 zeigt ebenfalls eine antagonistische Wirkung bei Konvulsionen, die durch Leptazol oder Elektroschocks bewirkt werden.

Biochemische Tests haben gezeigt, daß einige der erfindungsähnlichen Produkte einen GABA-mimetischen Effekt haben. Dieser Effekt wurde *in vitro* unter Anwendung einer von der Methode von C. Braestrup und M. Nielsen (Brain Research Bulletin, Band 5, Anh. 2, S. 681-684, 1980) abgeleiteten Verfahrensart untersucht.

Ein zwecks Eliminierung des vorhandenen GABA (γ -Aminobutanoësäure (franz.: acide γ -aminobutanoïque)) ausgewaschenes Homogenat eines Rattengehirns (ohne Kleinhirn) wird benutzt, um die Rezeptorbindung (das "binding") mittels ³H-Flunitrazepam in Gegenwart und in Abwesenheit steigender Konzentrationen der zu testenden Produkte oder eines Referenzproduktes (gegebenenfalls des GABA) zu messen.

Das nichtspezifische "binding" wird in Gegenwart von Diazepam bestimmt.

./. .

- 52 - 6.

Die Inkubation findet auf einem 200-fach verdünnten Homogenat während 60 Minuten bei einer Temperatur von 0°C statt. Nach der Inkubation werden die Proben mit Hilfe von Whatman-GFB-Filtern abfiltriert und ausgewaschen. Nach dem Trocknen der Filter während 20 Minuten bei 60°C wird die Restradioaktivität mit einem Szintillator in geeignetem Milieu gemessen. Unter diesen Bedingungen zeigt das Produkt CP 2818 (Verbindung Nr. 16 in Tabelle I) ein GABA-mimetisches Verhalten, das durch eine EC₅₀ ("enhancement concentration 50%") von $4,7 \cdot 10^{-5}$ M im Vergleich zur EC₅₀ des GABA von $8,2 \cdot 10^{-7}$ M und durch eine mit der des GABA identische Wirkung gekennzeichnet ist.

CP 2818 wurde gleichfalls *in vitro* im Bindungstest des ³H-Muscimol (franz.: ³H-muscimol) mit den synaptischen Membranen des Gehirns von Ratten evaluiert. Dieser für GABA-Rezeptoren spezifische Test ermöglicht den Nachweis eines agonistischen oder antagonistischen Effekts bei GABA-Rezeptoren. Diese befinden sich in direkter Bindung mit den Benzodiazepin-Rezeptoren.

Die Aufbereitung der synaptischen Membranen sowie der Bindungstest von ³H-Muscimol mit den synaptischen Membranen sind identisch mit der von S.J. Enna und S.H. Snyder (Brain Research 100, 81-97, 1978) beschriebenen Vorgehensweise.

Der spezifische Bindungswert von ³H-Muscimol mit den Membranen wird durch den Unterschied zwischen der Bindung des allein vorhandenen ³H-Muscimols und der Bindung in Gegenwart von 10 µM GABA erhalten.

Verschiedene Konzentrationen von CP 2818 wurden benutzt, um zu bestimmen, welche Konzentration das Produkt für eine 50%ige Inhibition der Bindung von ³H-Muscimol mit den Membranen haben muß (IC₅₀). Bei CP 2818 wurde eine IC₅₀ von $2,5 \times 10^{-5}$ M erhalten. Die IC₅₀ von GABA in diesem System liegt bei $2 \cdot 10^{-7}$ M.

./.

- 57 - 67.

Die antagonistische Wirkung gegenüber durch Bicucullin, Lep-tazol oder Elektroschocks ausgelösten Konvulsionen sowie der GABA-mimetische Effekt lassen erkennen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen pharmazeutische Eigenschaften aufweisen, die deren Anwendung insbesondere bei der Behandlung der verschiedenen Formen der Epilepsie und bei Dyskinesien, wie beispielsweise die Parkinsonsche Krankheit, ermöglichen. Ferner haben diese Verbindungen aufgrund der Wirksamkeit der Produkte im Bereich des Zentralnervensystems eine besondere Bedeutung bei der Behandlung bestimmter kardiovaskulärer Störungen, wie beispielsweise Hypertonie und Hypotonie, bei der Behandlung psychischer Erkrankungen, wie beispielsweise Depressionen, Gedächtnis- und Schlafstörungen, sowie als Analgetika.

Einige Produkte nach der Erfindung haben auch die Wirkung eines Anthelmintikums. Diese Wirkung wurde bei Ratten getestet, die von Nippostrongylus brasiliensis (Stadium L3) befallen waren. Das zu testende Produkt wurde in Form von Schleimstoff mit Hilfe einer Speiseröhrensonde 8 Tage nach dem Befall verabreicht. Die Ratten wurden am 12. Tag getötet und die Anzahl der Parasiten im Darm wurde ermittelt. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in Prozent ausgedrückt.

In diesem Test hatte CP 2081 (Verbindung Nr. 1 in Tabelle I) einen Wirkungsfaktor von 91% bei einer Dosis von 50 mg/kg.

Beim Menschen können die erfindungsgemäßen Zubereitungen oral in Dosen zwischen 50 mg und 4000 mg verabreicht werden, während auf intravenösem Wege Dosen zwischen 5 mg und 1000 mg verabreicht werden können.

./. .

- 54-68.

Die erfindungsgemäßen Produkte können in verschiedenen galenischen Formen verwendet werden. Die folgenden Beispiele sind nicht begrenzend und betreffen galenische Zubereitungen, die ein aktives Produkt nach der Erfindung enthalten, das durch den Buchstaben A bezeichnet ist und das durch eine der folgenden Verbindungen gebildet werden kann:

4-n-Pentylaminobutanamid

5-n-Pentylaminopentanamid

6-n-Pentylaminothexanamid

4-n-Pentylaminobutanoesäure

5-(p-Tolylacetylarnino)pentanamid

6-n-Decylaminothexanamid

6-[(2-p-Chlorophenoxyäthyl)amino]Hexanamid

4-[(N-n-Hexyl-N-4-Chlorophenylacethyl)amino]Butanamid

./. .

Tabletten

A	600 mg
Stärke sta-Rx 1500	80 mg
Hydroxypropylmethylzellulose	20 mg
Aerosil	5 mg
Magnesiumstearat	15 mg

A	100 mg
Maisstärke	100 mg
Lactose	80 mg
Aerosil	5 mg
Talkum	5 mg
Magnesiumstearat	10 mg

Geleekapseln

A	50 mg
Lactose	110 mg
Maisstärke	20 mg
Gelatine	8 mg
Kalziumstearat	12 mg

A	200 mg
Polyvinylpyrrolidon	10 mg
Maisstärke	100 mg
Cutina HR	10 mg

i.m. oder i.v. injizierbare Lösungen

A	20 mg
Natriumchlorid	40 mg

.-.

~~- 56 - 70.~~

Natriumacetat ad pH = 7

Destilliertes Wasser für
injizierbare Lösungen ad

5 ml

i.m. injizierbare Lösungen

A	200 mg
Benzylbenzoat	1 g
Öl für injizierbare Lösungen ad	5 ml

Sirup

A	5 g
Weinsäure	0,5 g
Nipasept	0,1 g
Saccharose	70 g
Aroma	0,1 g
Wasser ad	100 ml

Lösung

A	2 g
Sorbit	50 g
Glyzerin	10 g
Pfefferminzöl	0,1 g
Glykolpropylen	10 g
Entmineralisiertes Wasser ad	100 ml

Suppositorien

A	500 mg
Butylhydroxyanisol	10 mg
Halbsynthetische Glyzeride ad	3 g

./.

3329628

- 57 - 71.

Rektalgel

A	100 mg
Carbomer	15 mg
Triäthanolamin ad pH = 5,4	
Gereinigtes Wasser	5 g